

## «ГОРЯЧИЕ» ТЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

*14–15 октября 2014 г. в Москве, в рамках ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» «Коморбидность при ревматических заболеваниях», прошли Экспертный совете (ЭС) по препарату тофацитиниб (ТОФА) и два симпозиума – «Новые возможности таргетной терапии ревматоидного артрита» и «Слагаемые успеха терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматических заболеваниях».<sup>1</sup>*

### *Hot topics in modern rheumatology*

*The Expert Council for Tofacitinib (TOFA) and two symposiums on New Possibilities for Targeted Therapy of Rheumatoid Arthritis and on Success Factor of Biological Therapy for Rheumatic Diseases were held within the annual scientific-and-practical conference of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology on Comorbidity in Rheumatic Diseases in Moscow on 14–15 October 2014.*

#### **Малые молекулы: безопасность прежде всего**

ЭС по препарату ТОФА и научный симпозиум «Новые возможности таргетной терапии ревматоидного артрита», были посвящены одной из наиболее «горячих» тем современной ревматологии – новому классу противоревматических препаратов, известных под рабочим названием «таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты» (тсБВП), или «малые молекулы». Первым и пока единственным зарегистрированным для применения в ревматологии при ревматоидном артрите (РА) препаратом этого класса является ингибитор Янус-киназа (Jak) ТОФА. Хотя препарат зарегистрирован в США, России, Японии, Швейцарии и многих других странах, опыт его применения пока значительно ограничен по сравнению с опытом применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), это касается, в частности, некоторых вопросов безопасности.

И именно безопасность лечения ТОФА была в фокусе внимания ЭС. В работе ЭС участвовали ведущие ревматологи страны – академик РАН Е.Л. Насонов (Москва), профессор А.М. Лиля (Санкт-Петербург), Д.Е. Каратеев, Г.В. Лукина, Б.С. Белов, Т.В. Попкова (Москва), Д.И. Абдулганиева, С.П. Якупова (Казань) и многие другие.



Региональный медицинский директор Pfizer Inflammation *д-р Раду Василеску* доложил о перспективах внедрения ТОФА. К настоящему времени более 25 тыс. больных по всему миру имели опыт применения ТОФА, который требует обобщения. Кроме того, планируются (а в некоторых случаях уже начались) постмаркетинговые клинические испытания безопасности препарата, в первую очередь кардиоваскулярной и онкологической (исследование 1133), а также вакцинации против *herpes zoster* (исследование 1237) и несколько исследований посвященных стратегии лечения. Проводятся такие исследования, направленные на расширение показаний к назначению ТОФА при псориазе, псориазическом артрите (ПсА), анкилозирующем спондилите (АС). Изучается возможность применения пролонгиро-

<sup>1</sup> При поддержке компании «Пфайзер».

## ИНФОРМАЦИЯ



ванной формы препарата для приема 1 раз в день.

Новые данные о кардиоваскулярной безопасности ТОФА были представлены *д.м.н. Д.С. Новиковой (Москва)*, которая подробно остановилась на современных представлениях о взаимосвязи РА и различных аспектов сердечно-сосудистой патологии, а также на существующих рекомендациях по данному вопросу. Независимый комитет по оценке сердечно-сосудистых конечных точек безопасности [1] провел «слепую» оценку данных клинических исследований ТОФА с использованием предварительно установленных критериев. Оценивались случаи сердечно-сосудистой смерти: коронарная, цереброваскулярная, кардиологическая (внезапная сердечная смерть) и сосудистая некардиологическая (эмболия легочной артерии), а также серьезные нефатальные сердечно-сосудистые события (ССС) – инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения. В результате частота СССР, в том числе ишемических, застойной сердечной недостаточности и цереброваскулярных событий у пациентов, получавших ТОФА, находилась в ожидаемом для больных РА диапазоне. В исследованиях 3-й фазы частота серьезных СССР составила 0,44 и 0,66 на 100 пациентов-лет для доз ТО-

ФА 5 мг 2 раза в день и 10 мг 2 раза в день соответственно, в то время как в группах плацебо – 0,99 на 100 пациентов-лет. В исследовании ORAL Standard пациенты одной из групп получали адалимумаб (АДА), частота СССР у них составила 1,68 пациентов-лет. В исследовании LTE частота СССР оставалась низкой (0,19 и 0,23 на 100 пациентов-лет для доз ТОФА 5 мг 2 раза в день и 10 мг 2 раза в день соответственно), накопление риска со временем отсутствовало. В целом частота СССР была невысокой и не отличалась от таковой при применении биологических препаратов. Кроме того, отмечено отсутствие значимого влияния приема ТОФА на динамику систолического и диастолического артериального давления как в двойных слепых, так и в продленных фазах исследований.

Тщательный анализ результатов длительного применения ТОФА в исследовании LTE был представлен на Конгрессе EULAR 2014 г. в Париже [2]. Суммарная частота СССР на 100 пациентов-лет составила 0,58 в первые 6 мес наблюдения и в дальнейшем колебалась от 0,36 до 0,62 вплоть до 30–36 мес, когда она снизилась до 0,13. Длительность наблюдения составляла до 42 мес и более. Таким образом, длительное наблюдение нескольких тысяч пациентов подтвердило невысокий риск и отсутствие его накопления при продолжительном лечении ТОФА.

Анализ влияния ТОФА на липиды крови был представлен *С.П. Якуповой (Казань)*. У больных, получавших ТОФА в клинических испытаниях, наблюдалось обратимое повышение концентрации липидов, которое было максимальным к 6-й неделе и затем стабилизировалось. Среднее изменение концентрации холестерина липопротеиновой низкой плотности и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) находилось в пределах 20% от исходного. Такая динамика соответствует результатам многих наблюдений, в которых использовали ГИБП: повышение уровня липидных фракций параллельно снижению воспалительной активности



## И Н Ф О Р М А Ц И Я

(так называемый липидный парадокс). Это может объясняться нарушением функции ЛПВП у пациентов с активным РА по сравнению с условно здоровыми. Терапия ТОФА приводила к снижению катаболизма эфиров холестерина и нормализации средней концентрации холестерина (соответствовала таковой у здоровых), одновременно отмечено улучшение таких показателей, как биомаркеры дисфункции ЛПВП, включая повышение продукции ЛПВП – ApoA1.

*Проф. А.М. Лула (Санкт-Петербург)* остановился на вопросах гематологической безопасности, включая отклонения в анализах крови, которые могут отмечаться во время терапии ТОФА, их значении и обратимости, а также мониторинге, рекомендуемом во время терапии. В исследованиях 3-й фазы и LTE средняя концентрация гемоглобина оставалась стабильной или повышалась относительно исходного уровня у пациентов, получавших ТОФА [3, 4]. У пациентов, принимавших ТОФА в дозе 5 мг, как правило, наблюдалось среднее повышение концентрации гемоглобина, тогда как у пациентов, получавших препарат в дозе 10 мг, этот показатель не изменялся, как и в группе плацебо (ПЛ). Это может быть связано с положительным действием ТОФА на анемию при хроническом РА при использовании дозы 5 мг 2 раза в сутки, тогда как полезный эффект препарата в дозе 10 мг 2 раза в сутки может быть перекрыт его влиянием на систему гемопоеза (возможно, вследствие ингибирования сигнального пути эритропоэтина через JAK2). Дозозависимое уменьшение среднего абсолютного количества нейтрофилов, достигшее плато в течение 3 мес терапии, отмечалось у пациентов с РА, получавших ТОФА. Количество нейтрофилов в основном находилось в пределах нормы в течение всего периода терапии. После прекращения приема ТОФА количество нейтрофилов восстанавливалось дозозависимо на протяжении 6 нед. Среднее снижение количества нейтрофилов в такой же степени, как и при применении ТОФА, отмечалось у пациентов, получавших АДА, одновременно с уменьшением показателей острой фазы воспаления. Это свидетельствует о том, что изменение количества нейтрофилов может быть связано в первую очередь с уменьшением воспаления и неспецифично для механизма действия ТОФА.

Применение ТОФА у больных с сопутствующей патологией и его взаимодействие с другими препаратами рассмотрены в докладе *проф. Г.В. Лукиной (Москва)*. ТОФА быстро всасывается, что позволяет предположить быстрое начало действия, и обладает предсказуемой фармакокинетикой, может быстро выводиться из организма при развитии токсичности. ТОФА можно применять у пациентов с нарушением функции почек и печени легкой степени выраженности, а при условии коррекции дозы – и у пациентов с нарушением функции печени умеренной степени выраженности и умеренным или выраженным нарушением функции почек. На безопасность ТОФА не влияют масса тела, возраст, пол, раса и прием пищи. Вследствие метаболизма ТОФА в печени существует некоторый риск лекарственного взаимодействия, но вероятность взаимодействия с сопутствующей терапией, в том числе с метотрексатом (МТ), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), мидазоламом, метформинном и пероральными контрацептивами, является низкой.

Также *проф. Г.В. Лукина* охарактеризовала ситуацию с риском развития туберкулеза (ТБ) на фоне терапии ТОФА. Всего во время исследований 2-й и 3-й фазы и LTE у 6921 пациента

зарегистрировано 12 случаев предполагаемого активного ТБ; все эти случаи наблюдались в исследованиях 3-й фазы или LTE. У пациентов, получавших ПЛ или АДА, за 203 и 179 пациентов-лет соответственно не отмечалось случаев ТБ. Среди случаев ТБ 11 (92%) возникли у пациентов с исходно отрицательными результатами квантиферонового теста или туберкулиновой пробы, 10 (83%) – у пациентов, проживающих в странах с высокой фоновой частотой ТБ, 9 (75%) – у пациентов, получавших ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в сутки; отмечено 4 (33%) случая внелегочного ТБ. Данные длительного наблюдения не выявили повышения риска развития ТБ. У пациентов, у которых в исследовании был выявлен и пролечен скрытый ТБ, случаев ТБ не зарегистрировано (n=209 для пациентов, рандомизированных в группы ТОФА или ПЛ/ТОФА). Таким образом, в целом эти данные близки к таковым при терапии ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО). Необходимо дальнейшие длительные наблюдения для окончательного прояснения ситуации.

Вопросы безопасности ТОФА в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и функции почек представлены в докладе *д.м.н. Д. Абдулганиевой (Казань)*. Было отмечено, что повышение уровня АЛТ и АСТ на фоне терапии ТОФА наблюдалось нечасто, и эти показатели достоверно отличались от таковых при использовании ПЛ. В специальном исследовании 2-й фазы ни у одного из пациентов с уровнем АСТ или АЛТ >3 верхних границ нормы (ВГН) не отмечалось повышения концентрации общего билирубина >2 ВГН. В исследовании ORAL Start (сравнение монотерапии ТОФА и МТ) частота повышения уровня трансаминаз >4 ВГН при терапии ТОФА составила 2,2%, при терапии МТ – 3,8%. Важным вопросом является возможность перфораций в нижнем отделе ЖКТ, наблюдаемых при использовании других препаратов, ингибирующих интерлейкин (ИЛ) 6 (тоцилизумаб – ТЦЗ). При анализе более 12 тыс. пациентов-лет наблюдения [2] большинство случаев перфораций отмечено в нижнем отделе ЖКТ – у 12 из 13 пациентов с перфорациями. Из них в 7 случаях перфорации были в области дивертикула и трактовались исследователями как связанные с дивертикулитом, в 1 случае со смертельным исходом перфорация была вызвана аппендицитом, все больные также получали сопутствующую терапию МТ, глюкокортикоидами или НПВП. Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови при терапии ТОФА отмечалось у ряда пациентов с РА (<1% пациентов в исследованиях 3-й фазы), исходная концентрация креатинина в сыворотке крови имела обратную корреляцию с исходной концентрацией СРБ к 3-му месяцу, после чего наблюдалась тенденция к выходу ее на плато с небольшой дозозависимостью. Это повышение было более выраженным, чем при применении ПЛ или АДА, и преимущественно обратимым в течение 2–6 нед после отмены терапии. У пациентов с повышением уровня креатинина >10% относительно исходного не наблюдалось тенденции к его дальнейшему увеличению в рамках LTE. Процент пациентов, которым потребовалась отмена терапии вследствие последовательного повышения этого показателя >50% от среднего исходного уровня/скрининга, была низкой. Почечная недостаточность возникала редко, ее причины были идентичны таковым в общей популяции (дегидратация, сепсис, другие серьезные заболевания).



К.м.н. Л.И. Мясоутова (Казань) рассмотрела случаи злокачественных новообразований у пациентов, получавших ТОФА. Известно, что у пациентов с РА наблюдается повышение частоты некоторых типов злокачественных новообразований: лимфогранулематоза, неходжкинской лимфомы, лейкоза, немеланомного рака кожи (НМРК), рака легких. Это накладывает отпечаток на интерпретацию результатов наблюдений больных, получающих все виды иммуносупрессивной терапии. Общая частота злокачественных новообразований при терапии ТОФА составила 0,94 на 100 пациентов-лет. Частота в исследованиях 3-й фазы и LTE была идентичной в группах терапии на фоне различных доз и не отличалась от общей частоты. В группе ПЛ не зарегистрировано случаев злокачественных новообразований, за исключением НМРК. В целом риск злокачественных новообразований у пациентов, принимавших ТОФА в рамках рандомизированных клинических исследований, был стабильным и соответствовал риску у пациентов со среднетяжелым и тяжелым РА. Риск злокачественных новообразований в целом (за исключением НМРК), рака легких, рака молочной железы, лимфомы и НМРК соответствовал опубликованным данным для ГИБП и БПВП и не нарастал с течением времени. Для дальнейшей оценки риска злокачественных новообразований у пациентов с РА, получающих ТОФА, необходимы данные длительного наблюдения.

Проф. Б.С. Белов (Москва) уделил внимание серьезным нежелательным явлениям (НЯ). Было отмечено, что данные исследований ТОФА широко репрезентативны, поскольку в них участвовали больные разных возрастных групп, в том числе старше 65 лет, из разных регионов мира, различной расовой принадлежности, а также имевшие значительное количество коморбидных состояний (сахарный диабет и др.), способствующих развитию инфекций. Профиль НЯ на фоне терапии ТОФА (по типам и степени выраженности НЯ) в целом соответствовал профилю безопасности ингибиторов ФНО и других ГИБП. НЯ, как правило, имели легкую или умеренную степень выраженности и обычно не требовали полной отмены препарата. В исследованиях 3-й фазы частота серьезных НЯ в группе ТОФА была идентична таковой в группе ПЛ или АДА. Частота серьезных НЯ в долгосрочных продленных фазах (LTE) была идентична таковой в исследованиях 3-й фазы, что указывает на отсутствие повышения частоты таких НЯ со временем. Риск развития серьезных и оппортунистических инфекций при применении ТОФА был выше, чем у пациентов, получавших ПЛ, но идентичным та-

ковому при применении ГИБП. По данным длительного наблюдения большой когорты больных, средняя частота серьезных инфекций составила 2,93 на 100 пациентов-лет. Наиболее частыми серьезными инфекциями были: пневмония, *herpes zoster* и инфекции мочевыводящих путей. Большинство инфекций, возникших у пациентов, получавших ТОФА, имели легкую или умеренную степень выраженности, поддавались терапии и не требовали отмены препарата.

Большой интерес вызвало выступление проф. В. Combe (Франция). Он рассмотрел наиболее животрепещущие вопросы безопасности ТОФА, в первую очередь развитие *herpes zoster*. Частота этого осложнения в исследованиях 3-й фазы и LTE на фоне терапии ТОФА действительно была достаточно высокой и составила 4,23–4,74 на 100 пациентов-лет по сравнению с 1,49 в группе ПЛ и 2,81 в группе сравнения, получавшей АДА. Наиболее часто *herpes zoster* возникал у больных из Юго-Восточной Азии и значительно реже — у больных из Европы. В первые месяцы лечения частота герпеса была в 2,5 раза выше у больных, получавших ТОФА 10 мг 2 раза в сутки, по сравнению с таковой у пациентов, леченных меньшей дозой, затем картина выровнивалась. Основным методом борьбы с опасностью возникновения этого осложнения проф. В. Combe считает вакцинацию. Вопросы вакцинации, в частности современные рекомендации, были рассмотрены им в отдельном докладе.

В процессе обсуждения члены ЭС пришли к выводу, что больным РА, у которых планируется иммуносупрессивная терапия (в частности, терапия ТОФА), необходимо рекомендовать вакцинацию пневмококковой вакциной, вакцинацию против гриппа (с определенной коррекцией в зависимости от эпидемиологической ситуации) и против *herpes zoster* (поднимались также вопросы доступности последней вакцины в Российской Федерации). В субисследовании ORAL Sequel было показано, что на фоне лечения ТОФА сохраняется достаточный иммунный ответ на пневмококковую и гриппозную вакцины.

Симпозиум «Новые возможности таргетной терапии ревматоидного артрита» проходил под председательством академика РАН Е.Л. Насонова и д.м.н. Д.Е. Каратеева и был посвящен новым аспектам эффективности и безопасности ТОФА при длительном применении.

Доклад академика Е.Л. Насонова (Москва) был посвящен перспективам применения ТОФА в ревматологии. Автор подчеркнул важность и перспективность самого направления применения тсБПВП в ревматологии. Большое внимание в

## И Н Ф О Р М А Ц И Я

докладе было уделено механизмам действия ингибиторов киназ и ТОФА, в частности, указано также на наличие ряда вопросов, связанных с отсутствием прямого влияния ТОФА на ФНО-зависимые механизмы патогенеза РА. Отмечена возможность применения ТОФА при других аутоиммунных состояниях, таких как аутоиммунная алопеция. При РА особый интерес представляют результаты исследования ORAL Start, в котором сравнивалась эффективность монотерапии ТОФА и МТ у «МТ-наивных» пациентов и проведен критический разбор методик формирования сравниваемых групп, поскольку отсутствие терапии МТ в анамнезе подразумевает, что такие пациенты до включения в исследование не получали лечения в соответствии с современными принципами терапии РА.

Академик РАН Е.Л. Насонов еще раз напомнил об ограниченности опыта применения ТОФА в реальной практике и ряде нерешенных проблем безопасности, в частности относительно высокой частоте развития *herpes zoster*, и обозначил пути решения этих насущных вопросов, главный из которых — накопление собственного опыта применения препарата.

Важным вопросам терапии ТОФА был посвящен доклад д.м.н. Д.Е. Каратеева (Москва) «Результаты применения тофацитиниба до начала терапии генно-инженерными биологическими препаратами». Программа исследований ТОФА в 3-й фазе плацебоконтролируемых клинических испытаний включала изучение его эффективности при недостаточном ответе на БПВП, включая МТ, в комбинации и монотерапии.

В исследовании ORAL Solo вошли больные РА с недостаточной эффективностью традиционных БПВП, проводилось сравнение терапии БПВП и монотерапии ТОФА, при этом по частоте достижения улучшения по ACR50 группа ТОФА достоверно превосходила группу БПВП уже через 2 нед лечения, эффект сохранялся до 6 мес наблюдения. К 3 мес терапии показатели ACR20 и улучшение функционального индекса HAQ были достоверно лучше, чем в группе сравнения, для обеих доз ТОФА — 5 и 10 мг 2 раза в сутки. Наблюдалось значительное улучшение всех показателей SF-36.

В исследовании ORAL Sync проводилось сравнение комбинированной терапии ТОФА и БПВП с терапией БПВП и ПЛ у больных РА, ранее не отвечавших на традиционные БПВП. ТОФА в дозе 5 и 10 мг продемонстрировал достоверный клинический эффект: улучшение клинических симптомов РА и функционального состояния через 6 мес. Эффект развивался быстро и был стабильным в течение 12 мес.

В исследовании ORAL Standard больные РА, ранее недостаточно отвечавшие на лечение МТ, были рандомизированы в группы, получавшие МТ + ТОФА, МТ + ПЛ, а также МТ + ГИБП (АДА). В результате доля пациентов, достигших ремиссии по DAS28 4 (СОЭ) к 6 мес, была значительно выше для обеих доз ТОФА по сравнению с ПЛ. ТОФА в дозе 5 мг по эффективности был сопоставим с

АДА (контрольная группа). Ответ по показателям ACR20, ACR50, ACR70 и динамика HAQ были сопоставимы или даже выше в группах ТОФА 5 мг или 10 мг по сравнению с группой контроля (АДА).

Влияние ТОФА на рентгенологическое прогрессирование РА было темой доклада проф. Н.В. Чичасовой (Москва). В исследованиях ORAL Start и ORAL Scan была убедительно продемонстрирована способность ТОФА тормозить развитие деструкции хряща и кости у больных РА. Были обсуждены методические аспекты данных исследований, что необходимо для правильного понимания их результатов. В целом влияние на рентгенологическое прогрессирование подчеркивает наличие у ТОФА собственно базисного эффекта в отношении РА.

Проф. В. Combe (Франция) в докладе «Результаты долгосрочной безопасности применения тофацитиниба: обзор программ длительного наблюдения и реальная практика» представил новые данные о длительном применении ТОФА в рамках продленной фазы клинических исследований (LTE) и в реальной практике. Суммированы данные наблюдения в LTE 5671 больного (12 664 пациентов-лет) [2]. Больные получали ТОФА как в монотерапии, так и в комбинации с МТ или другими БПВП. ТОФА назначали как препарат 1-й линии после недостаточного ответа на МТ и другие БПВП, а также в качестве препарата 2-й линии (после неэффективности  $\geq 1$  ГИБП). Обширный опыт применения подтверждает эффективность ТОФА, выявленную в исследованиях 3-й фазы, и не демонстрирует новых «красных флагов» в отношении его безопасности, что, конечно же, является ключевым результатом.

К настоящему времени уже имеются определенные данные регистров о практическом применении ТОФА. Так, в швейцарский регистр SCQM включено 57 больных, получавших ТОФА, 7 из них препарат назначали в качестве 1-го ряда после неэффективности БПВП, остальные ранее получали  $\geq 1$  ГИБП; 42% находились на монотерапии ТОФА (без БПВП). Зафиксировано 9 отмен препарата, преимущественно из-за НЯ, однако не было случаев серьезных НЯ. В американском регистре CORRONA собраны данные о 300 больных РА, которым инициирована терапия ТОФА. Предварительные данные этого регистра подтверждают, что общий профиль безопасности ТОФА соответствует таковому для ГИБП.

ЭС и симпозиум продемонстрировали огромный интерес врачей к новым методам терапии РА, в частности к препарату ТОФА. Несомненно, требуется накопление российского опыта применения этого нового класса противовоспалительных препаратов, использование которых открывает широкие перспективы для улучшения качества лечения этой тяжелой категории больных.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Charles-Schoeman C, Wicker P, Sechtem U, et al. Cardiovascular safety findings in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib (CP-690,550), a novel, oral Jak inhibitor. THU0136, EULAR 2012.  
2. Cohen S, Tanaka Y, Mariette X, et al. Integrated Safety Analysis of Tofacitinib in RA

Clinical Trials with a Cumulative Exposure of 12664 Patient-years. OP0154. 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5656.  
3. FDA Advisory Committee Meeting, 9 May 2012 (NDA 203214). Briefing book. Available from: [aterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM302960.pdf  
4. FDA Advisory Committee Meeting, 9 May 2012 \(NDA 203214\). Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM304200.pdf>](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingM</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

Д.Е. Каратеев,  
ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»